



REC'D 04 NOV 2003

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 44 504.4

Anmeldetag:

25. September 2002

Anmelder/Inhaber:

Capsulation NanoScience AG, Berlin/DE

Bezeichnung:

Schnellfreisetzende Darreichungsform mit
schwerlöslichen Wirkstoff

IPC:

A 61 K 9/51

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 17. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Stark



Capsulation NanoScience AG

Titel: Schnellfreisetzende Darreichungsform mit schwerlöslichem Wirkstoff

5

Beschreibung

Die Erfindung befasst sich mit festen Darreichungsformen zur oralen Verabreichung von Wirkstoffen. Sie betrifft insbesondere matrixartige, einzeldosierte Darreichungsformen, die zum raschen Zerfall in der Mundhöhle bestimmt sind, ihre Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

10

Darreichungsformen zur Verabreichung von systemisch wirksamen Wirkstoffen werden von den meisten Personen vorzugsweise oral eingenommen. Eine Reihe von Darreichungsformen stehen hierfür zur Verfügung, beispielsweise konventionelle Tabletten mit oder ohne Film, Kautabletten, Lutschtabletten, Weichkapseln, Hartkapseln, Tropfen, Säfte oder Trinkgranulate. Besonders häufige Darreichungsformen sind Tabletten und Weich- oder Hartkapseln zum Schlucken. Kinder und ältere Menschen, denen das Verschlucken von Tabletten oder Kapseln schwer fällt, erhalten dagegen oftmals Tropfen oder Säfte.

15

In den vergangenen Jahren wurden für Patienten, die nicht oder nur ungern Tabletten oder Kapseln schlucken, alternative Darreichungsformen entwickelt, die so leicht zu schlucken sind, wie flüssige Zubereitungen, jedoch gleichzeitig die wichtigsten Vorteile der festen, einzeldosierten Arzneiformen - etwa die exakt vorgegebene Dosierung oder die erhöhte Stabilität des Wirkstoffs in trockener Form - besitzen. Es handelt sich dabei um die sog. in der Mundhöhle zerfallenden Darreichungsformen ("Orally disintegrating dosage forms"), die grundsätzlich drei unterschiedlichen Typen zugeordnet werden können. Eine erste Gruppe wurde auf der Basis der konventionellen Tablettentechnologie entwickelt. Tabletten, die innerhalb von kurzer Zeit ohne Kauen im Mund zerfallen, sind in der Regel poröser als gewöhnliche Tabletten, mit einem niedrigen Pressdruck gepresst, enthalten aber einen

25

- hohen Anteil eines kohäsionsvermittelnden Bindemittels, so dass trotz der hohen Porosität eine gewisse mechanische Stabilität erzielt werden kann. Eine zweite Gruppe sind die oralen Lyophilisate, die als hochporöse Matrices durch Gefriertrocknung einer Lösung oder Suspension aus Wirkstoff und geeigneten Hilfsstoffen hergestellt werden.
- 5 Die dritte Gruppe wird durch die schnellzerfallenden filmartigen Zubereitungen gebildet, die seit kurzem als Mundkosmetikum (Listerine PocketPak, Fa. Pfizer) am Markt erhältlich sind und auch für die Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen propagiert werden.

- 10 Diese sehr schnell im Mund zerfallenden Darreichungsformen werden in der Regel als besonders geeignet für die Verabreichung von Wirkstoffen zur Bekämpfung akuter Krankheiten oder Zustände wie Migräne angesehen. Dies ist einerseits auch richtig, denn immerhin kann der Patient sofort beim ersten Auftreten der Symptome die Medikation applizieren, anders als im Falle konventioneller Tabletten oder Kapseln, für deren Einnahme erst eine geeignete Situation und die Verfügbarkeit von
- 15 Trinkwasser abgewartet werden muss. Doch andererseits ist mit einer sofortigen Einnahme und mit dem raschen Zerfall der Arzneiform noch kein schneller Wirkungseintritt gegeben. Der in der Regel geschwindigkeitsbestimmende Schritt bis zum Eintreten der Wirkung einer Medikation ist die Auflösung des Wirkstoffs im Magensaft bzw. Speichel oder Darmsaft. Diese kann vor allem bei schwerlöslichen
- 20 Wirkstoffen recht lange dauern. Sie ist keineswegs abgeschlossen, wenn eine Darreichungsform zerfallen ist, sondern hat ggf. gerade erst begonnen. Da aber die Auflösung des Wirkstoffs Voraussetzung der Absorption und des Wirkungseintritts ist, kann es ohne ihre Beschleunigung im Falle eines schwerlöslichen Wirkstoffs kaum einen schnellen Wirkungseintritt nach der Applikation geben.

- 25 Daher besteht ein Bedarf für Darreichungsformen, welche eine beschleunigte Wirkstoffauflösung ermöglichen und dadurch zu einem schnellen Wirkungseintritt führen. Insbesondere besteht ein Bedarf für in der Mundhöhle zerfallende Darreichungsformen mit schnellem Wirkungseintritt.

A
30 Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer derartigen Darreichungsform.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine feste Darreichungsform zur oralen Verabreichung, enthaltend eine kohärente Matrix mit einer Zerfallszeit von weniger als 2 Minuten, in welcher die Matrix einen in einer physiologischen Flüssigkeit schwerlöslichen Wirkstoff enthält, der in der Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder Nanokapseln vorliegt.

Im Sinne der Erfindung bedeutet eine Darreichungsform eine Zubereitung zur Verabreichung eines Wirkstoffs. In der Regel enthält eine Darreichungsform neben dem Wirkstoff selbst einen oder mehrere geeignete Hilfsstoffe. Feste Darreichungsformen schließen unter anderem Tabletten, Filmtabletten, Sublingualtabletten, Bukkaltabletten, orale Lyophilisate und orale Filme ein.

Ein Wirkstoff kann beispielsweise ein pharmazeutischer bzw. therapeutischer Wirkstoff, ein Wirkstoffgemisch, eine diagnostische Substanz, ein Vitamin, Vitalstoff, Nährstoff oder ein Mineralstoff sein. Vorzugsweise handelt es sich beim Wirkstoff um einen therapeutischen Wirkstoff oder eine therapeutisches Wirkstoffgemisch. Da es bei der Erfindung um die Erzielung einer schnellen Freisetzung des Wirkstoffs geht, ist die Darreichungsform vor allem für solche Wirkstoffe besonders geeignet, die zur Behandlung einer akuten Erkrankung oder akut auftretender Symptome eingesetzt werden. Beispiele für derartige Wirkstoffklassen sind Analgetika, Migränemittel, Spasmolytika, Antiemetika, Antiallergika, Antidiarrhoika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antivertiginosa, Analeptika, Psychopharmaka, Antidota, Entwöhnungsmittel, Antiarrhythmika, Sedativa, Hypnotika, Antiepileptika, wehenstillende Mittel, Diagnostika oder Substanzen gegen erektile Dysfunktion.

Neben dem schwerlöslichen Wirkstoff kann auch ein zweiter Wirkstoff in der Darreichungsform enthalten sein, entweder ein schwerlöslicher oder ein löslicher. Der zweite Wirkstoff kann, wenn er schwerlöslich ist und ebenso wie der erste von einer beschleunigten Auslösung nach der Applikation profitieren würde, ebenfalls in mikro- oder nanoverkapselter Form vorliegen. Ist er dagegen wasserlöslich, wird er vorteilhafterweise in unverkapselter Form vorliegen.

Dass die Darreichungsform in Form einer kohärenten Matrix aufgebaut ist, bedeutet, dass es sich nicht um eine disperse Form wie etwa ein Pulver oder Granulat handelt, sondern um einen festen, geformten "Single Unit", der jeweils eine

Dosiseinheit enthält, und in dem der Wirkstoff in einer Trägermatrix verteilt vorliegt. Optional kann die Matrix mit einem speichellöslichen Film überzogen sein.

Matrixartige feste Darreichungsformen mit schnellem Zerfall bei Kontakt mit wässrigen Flüssigkeiten werden in der Regel entweder als hochporöse Formlinge durch Tablettieren oder Gefriertrocknen oder als orale Filme durch Beschichten und Trocknen - alternativ durch Extrudieren - hergestellt. Eine ausführliche Beschreibung dieser Darreichungsformen, ihrer Herstellung und Funktionalität findet sich in *K. Cremer: Orally Disintegrating Dosage Forms, Berlin 2001*, auf dessen Inhalt hier ausdrücklich verwiesen wird. Neben dem Wirkstoff ist fast immer ein Anteil eines oder mehrerer physiologisch unbedenklicher Hilfsstoffe zum Aufbau einer Matrix notwendig. Bei oralen Filmen handelt es sich dabei vor allem um wasserlösliche, filmbildende Polymere wie Gelatine, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Pullulan, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und dergleichen. Bei tablettierte Matrices wird in der Regel vor allem ein Bindemittel gebraucht, vorzugsweise ein plastisch gut verformbares Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose. Lyophilisierte Formlinge können als Matrixbildner bzw. Strukturgeber ein Polymer wie etwa Gelatine enthalten, darüber hinaus oftmals einen Zuckeralkohol wie Mannitol. Weitere pharmazeutische Hilfsstoffe können bedarfsweise verwendet werden, z. B. Bindemittel, Verdicker, Tenside, Netzmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, Aromen, Geschmacksverbesserer; Süßstoffe, Füllstoffe, Absorptionsverbesserer, Farbstoffe, Pigmente, Weichmacher, Schmiermittel, Trennmittel, Fließregulierungsmittel usw.

Die Zerfallszeit der Matrix soll weniger als 2 Minuten betragen. Dabei bezieht sich die Zerfallszeit auf die bei der Anwendung in vivo gemessene Zerfallszeit in der Mundhöhle, die ohne Kauen der Darreichungsform bestimmt werden soll, oder die nach der Methode eines anerkannten Arzneibuchs (z. B. der United States Pharmacopeia 25) unter Standardbedingungen in vitro gemessen wird, wobei im Sinne des Anwendungszwecks als Zerfallsmedium kein künstlicher Magensaft, sondern Wasser oder physiologische Pufferlösung mit einem pH > 5,5 verwendet werden soll. Je nach Ausprägung der Matrix können - insbesondere im Falle der gefriergetrockneten Matrices - durchaus wesentlich kürzere Zerfallszeiten erreicht werden. Es wird erfindungsgemäß eine Matrix bevorzugt, die eine Zerfallszeit von

weniger als 1 Minute besitzt. Besonders bevorzugt ist bei tablettierte und bei filmartigen Matrices eine Zerfallszeit von weniger als 30 Sekunden. Bei lyophilisierten Matrices ist eine Zerfallszeit von weniger als 20 Sekunden bevorzugt. In einer weiteren Ausprägung besitzt eine lyophilisierte Matrix nach der Erfindung eine
5 Zerfallszeit von weniger als 10 Sekunden, insbesondere von weniger als 5 Sekunden.

Der Erfindungsgegenstand ist weiterhin dadurch definiert, dass die Matrix einen in einer physiologischen Flüssigkeit schwerlöslichen Wirkstoff enthält, der in der Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder Nanokapseln vorliegt. Die Schwerlöslichkeit eines Wirkstoffs liegt erfindungsgemäß dann vor, wenn der
10 Wirkstoff in einer für die Freisetzung relevanten physiologischen Flüssigkeit, d. h. in Speichel, künstlichem Speichel, Magensaft, künstlichem Magensaft, Dünndarmsaft oder künstlichem Dünndarmsaft eine Löslichkeit von höchstens etwa 1 % (G/V) aufweist. Im Sinne einer Ausnahme von dieser Definition kann ein weiteres, im Sinne der Verwendung der Erfindung wesentliches Kriterium der Schwerlöslichkeit
15 angewendet werden, nach dem diese dann gegeben ist, wenn sich die in der Matrix enthaltene Wirkstoffmenge nicht in etwa 500 ml physiologischer Flüssigkeit bei 37°C löst. In einer bevorzugten Ausführung reichen 200 ml physiologischer Flüssigkeit nicht aus, um die enthaltene Wirkstoffmenge zu lösen. Besonders bevorzugt sind solche Wirkstoffe, die sich nicht vollständig in 100 ml oder gar 50 ml physiologischer
20 Flüssigkeit lösen. Gerade bei solchen Wirkstoffen soll durch die erfindungsgemäße Darreichungsform eine schnelle Freisetzung ermöglicht werden, die allein durch die Verwendung einer schnellzerfallenden Matrix als Wirkstoffträger nicht erzielbar ist.

Im Kern der Problemlösung befindet sich der mikro- oder nanoverkapselte Zustand, in dem der schwerlösliche Wirkstoff in der Matrix verteilt vorliegt:
25 Erfindungsgemäß ist der Wirkstoff in Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder Nanokapseln enthalten. Dabei beziehen sich die Begriffe "Mikrokapseln" und "Nanokapseln" auf alle bekannten Arten von Mikro- und Nanopartikeln mit einem kapselartigen Aufbau, d. h. sie enthalten einen Kern und eine vom Kern unterscheidbare Hülle. Während der Kern den überwiegenden Teil des schwerlöslichen
30 Wirkstoffs und darüber hinaus bedarfsweise einen oder mehrere pharmazeutische Hilfsstoffe enthält, kann die Hülle aus verschiedenen Materialien aufgebaut sein, z. B. aus einem oder mehreren Polymeren, einem Gemisch aus polymeren und

nichtpolymeren Substanzen, aus Lipiden und lipidartigen Substanzen, oder aus einer Kombination von Lipiden und Polymeren bestehen. Insofern umfasst der Begriff der Mikro- bzw. Nanokapseln auch Liposomen.

Dass es sich bei den Mikro- oder Nanokapseln um schnellfreisetzende Spezies handeln soll, bedeutet, dass die Kapselhüllen eine hohe Permeabilität für gelöste Moleküle des enthaltenen Wirkstoffs und keinen wesentlichen Retardierungseffekt aufweisen. Eine hohe Permeabilität ist z. B. dann gegeben, wenn die Kapseln in der Lage sind, bei 37°C unter Sink-Bedingungen den in ihnen enthaltenen schwerlöslichen Wirkstoff innerhalb von 60 Minuten freizusetzen. Bevorzugt sind solche Kapseln, die in einem der oben definierten physiologischen Flüssigkeiten ihren Wirkstoff unter den genannten Bedingungen innerhalb von weniger als 30 Minuten freisetzen. Besonders bevorzugt sind Kapseln, deren Freisetzung innerhalb von 15 Minuten, insbesondere innerhalb von 10 Minuten geschieht. In manchen Fällen werden sich sogar Freisetzungszeiten von weniger als 5 oder weniger als 2 Minuten realisieren lassen, nämlich dann, wenn die Kapselhülle besonders permeabel für den Wirkstoff ist und die Teilchengröße der Kapseln besonders gering ist, wie im folgenden weiter ausgeführt werden soll. Im Sinne der Erfindung ist die Freisetzung dann erfolgt, wenn mindestens etwa 90 Gew.-% des in den Kapseln bzw. in der Matrix oder auch der Darreichungsform enthaltenen Wirkstoffs im Freisetzungsmedium gelöst vorliegt. Die Freisetzungszeit aus den Kapseln wird am besten nach einem anerkannten In-vitro-Freisetzungstest (z. B. nach United States Pharmacopeia 25) bestimmt, wobei jedoch die Apparatur und die Bedingungen so gewählt werden müssen, dass die geforderten Sink-Bedingungen eingehalten werden. Dies kann bedeuten, dass bei bestimmten Wirkstoffen statt der am häufigsten verwendeten Paddle-Apparatur eine Durchflusszelle zu verwenden ist. Bevorzugt sind weiterhin solche Kapseln, die den Wirkstoff in den angegebenen Zeiträumen nicht nur im sauren Magensaft, sondern auch im eher neutralen Speichel freisetzen.

Im Gegensatz zu den erfindungsgemäßen schnellfreisetzenden Mikro- und Nanokapseln stehen solche wirkstoffhaltigen Kapseln, die vorwiegend der Geschmacksmaskierung dienen, die also vor allem darauf abzielen, einen Wirkstoff zumindest im Speichel gerade nicht freizusetzen, da ansonsten keine Geschmacksmaskierung erfolgen würde. Derartige Kapseln wurden bereits als

Bestandteil von Darreichungsformen beschrieben, die rasch in der Mundhöhle zerfallen, siehe z. B. US 5,607,697 und WO 98/14179. Zu diesem Zweck einsetzbare Kapseln retardieren die Freisetzung des Wirkstoffs im Speichel beträchtlich. In der Regel handelt es sich um relativ dickwandige Kapseln mit eher geringer Permeabilität im neutralen Milieu und mit einem Durchmesser über 10 µm.

Dagegen sind die erfindungsgemäßen Kapseln eher dünnwandig, mit typischen mittleren Wandstärken von weniger als etwa 20 nm, in manchen Fällen auch von weniger als etwa 10 nm. Sie besitzen typischerweise einen mittleren Durchmesser von höchstens etwa 10 µm, gemessen als z-Average mittels quasielastischer Lichtstreuung bzw. Photonenkorrelationsspektroskopie. Bevorzugt sind Kapseln mit einem mittleren Durchmesser von etwa 200 nm bis 5 µm, besonders solche mit einem mittleren Durchmesser von etwa 400 nm bis 3 µm, und ganz besonders solche mit einem mittleren Durchmesser von etwa 500 nm bis 2 µm. Derart geringe Teilchengrößen bedeuten eine besonders große Oberfläche, was die Auflösungsgeschwindigkeit des schwerlöslichen Wirkstoffs ganz erheblich erhöhen kann. In der Tat besteht ein wesentlicher Vorteil der Erfindung darin, eine Möglichkeit zur Einarbeitung des Wirkstoffs in einem Zustand mit besonders großer Oberfläche in eine schnellzerfallende Matrix geschaffen zu haben. Ansonsten ist die Bereitstellung einer derart großen Oberfläche äußerst problematisch. Durch aufwendiges Mikronisieren lassen sich schwerlösliche Wirkstoffe zwar oftmals auf eine mittlere Teilchengröße von 5 bis 10 µm zerkleinern, doch unterhalb dieses Bereichs entstehen derart große Oberflächenenergien, dass die betreffenden Partikel stark zur Agglomeration neigen und kaum noch handhabbar sind.

Kapseln im bevorzugten Größenbereich können - wie oben erwähnt - hinsichtlich ihres Hüllmaterials aus unterschiedlichen Materialien aufgebaut sein, z. B. aus einem oder mehreren Polymeren, einem Gemisch aus polymeren und nichtpolymeren Substanzen, aus Lipiden und lipidartigen Substanzen, oder aus einer Kombination von Lipiden und Polymeren bestehen. Um eine hohe Permeabilität zu erreichen, sollten vor allem hydrophile, wasserlösliche oder in Wasser quellbare Materialien eingesetzt werden, wobei wasserlösliche Kapseln eher für tablettierte Matrices in Frage kommen, während hydrophile, quellbare, jedoch unlösliche Materialien für Lyophilisate und Filme besser geeignet sein dürften. Stabile, jedoch

hochpermeable Kapselhüllen lassen sich z. B. mit einem Polyelektrolyten und einem mehrwertigen, niedermolekularen Gegenion darstellen. Geeignete Kapseln sind ebenfalls durch Komplexbildung aus mindestens zwei entgegengesetzten Polyelektrolyten herstellbar. Einsetzbare Polykationen zur Herstellung von Polyelektrolytkomplekkapseln umfassen u. a. Polyvinylamine, Polyvinylpyridine, Polyallylamine, Polyethylenimine, Ammoniumsälze von Polyacrylaten, aminierte Dextrane, aminierte Cellulosen, aminierte Pektine, Chitosan, Polylysin, Spermin aber auch entsprechende Co-Polymere. Einsetzbare Polyanionen umfassen u. a. Polyacrylsäuren, Polyvinylsulfonsäuren, Polyvinylphosphonsäuren, Polyphosphorsäuren, Polymaleinsäuren, Polystyrolsulfonsäuren, Polymilchsäuren, Polyglycolsäuren, Carboxymethylcellulosen, Carboxymethyldextrane, Hyaluronsäure, Chitosansulfate, Zellulosesulfate, Sulfoethylcellulosen, Chondroitinsulfate, Dextransulfate, Carageenane, Pektine, Gummi Arabicum, Ligninsulfate, Nucleinsäuren, Alginsäuren aber auch entsprechende Co-Polymere. Mehrwertige niedermolekulare Ionen, mit denen schwerlösliche Salze mit einem geeigneten Polyelektrolyt gebildet werden können, umfassen u. a. Yttrium(III)-Kationen, Terbium(III)-Kationen, Eisen(III)-Kationen.

Dünnwandige Mikro- und Nanokapseln auf der Basis von Polyelektrolytkomplexen oder schwerlöslichen Salzen von Polyelektrolyten lassen sich durch verschiedene bekannte Verfahren herstellen, z. B. durch Koazervation, Sprühtrocknung, gängige Doppemulsionsverfahren. Ein besonders geeignetes Verfahren ist jedoch das sogenannte Layer-by-Layer-Verfahren (LBL), nach dem solche Kapseln durch schichtweises Adsorbieren bzw. elektrostatisches Selbstassemblieren von Polyelektrolyten auf nano- oder mikrodispersen Oberflächen aufgebaut werden können. Das Verfahren wird detailliert in den folgenden Dokumenten beschrieben, auf deren Inhalt hier ausdrücklich Bezug genommen wird: WO 99/47252, WO 99/47253, WO 00/03797, WO 00/77281 und WO 01/51196. Kapseln, die nach diesem Verfahren hergestellt werden, können eine Wandstärke von weniger als 20 nm oder sogar weniger als etwa 10 nm aufweisen. Bei geeigneter Auswahl der Polyelektrolyten besitzen solche dünnwandigen Kapseln gleichzeitig eine derart hohe Permeabilität für niedermolekulare Substanzen, dass deren Diffusion durch die Kapselwand höchstens wenige Minuten, in der Regel aber nur wenige Sekunden in

Anspruch nimmt, so dass die Kapseln hervorragend die erfindungsgemäß zu stellenden Anforderungen hinsichtlich einer schnellen Freisetzung erfüllen.

5 Eine besonders schnelle Freisetzung eines schwerlöslichen Wirkstoffs aus einer erfindungsgemäßen Darreichungsform ist vor allem dann gegeben, wenn die Zeitdauer, die der Wirkstoff zum Durchtritt durch die Kapselhülle benötigt, wesentlich kleiner ist als der durch den hohen Dispersitätsgrad erzielte Zeitgewinn bei der Auflösung des Wirkstoffs.

10 Eine Alternative zu den polyelektrolythaltigen Kapseln stellen Kapseln mit Hüllen aus Lipidschichten oder Lipiddoppelschichten dar, die auch als Liposomen bekannt sind, wobei sich dieser Begriff vor allem auf den Zustand solcher Kapseln in flüssiger Dispersion bezieht. Auch Lipidschichten bzw. Lipiddoppelschichten können einen mikro- oder nanodispersen, schwerlöslichen Wirkstoff stabilisieren, ohne seine Diffusion aus der Kapsel heraus wesentlich zu behindern. Dies trifft insbesondere für Schichten auf der Basis von Phospholipiden zu, eine niedrige Phasenübergangstemperatur besitzen und somit bei Körpertemperatur fluide vorliegen, 15 z. B. Phospholipide mit mindestens einem ungesättigten Fettsäurerest oder solche mit kurz- bis mittelkettigen Fettsäureresten wie etwa Dipalmitoylphosphatidylcholin. Auch die Kombination von Lipidschichten und Polyelektrolytschichten zum Aufbau von Mikro- und Nanokapseln ist bekannt und wird näher in den Dokumenten DE 101 09 898, DE 100 43 011, DE 100 10 264, DE 199 54 843 und DE 198 52 928 beschrieben. 20

Wie oben bereits erwähnt, kann die schnellzerfallende Matrix in Form einer Tablette hergestellt werden. Hierzu werden die den schwerlöslichen Wirkstoff enthaltenden Mikro- bzw. Nanokapseln mit den weiteren Hilfsstoffen, die zum Aufbau der Matrix und zur Formung der Tablette benötigt werden, nach einem der in der pharmazeutischen Technologie bekannten Verfahren zu einer Pulvermischung oder zu 25 einem Granulat verarbeitet. Alternativ kann aus Hilfsstoffen ein Granulat hergestellt werden, dem die Kapseln nachträglich zugemischt werden. Anschließend wird das Granulat oder die Pulvermischung mit geringer bis mäßiger Presskraft zu Tabletten mit geeigneter Form und relativ hoher Porosität gepresst. Da Tabletten mit hoher Porosität 30 typischerweise eine geringere Friabilität als gewöhnliche Tabletten besitzen, ist nicht jede Tablettenform gleich gut geeignet, sondern es sind Formen mit ausgeprägten Wölbungen und Facetten vorzuziehen. Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, die

Tablette durch Sintern nachzubehandeln. Damit unter geringen Presskräften überhaupt ein ausreichend stabiler Formling entsteht, sind bestimmte Formulierungs- und Prozessparameter zu beachten, die dem Fachmann aber durchaus zugänglich sind. Insbesondere sei auf die Dokumente WO 01/10418, WO 99/44580, WO 99/04758, WO 98/14179, WO 00/09090, EP 548 356, WO 99/04763, WO 00/27357 und WO 00/51568 verwiesen.

Soll die Matrix filmartig ausgeprägt werden, so dass ein schneller Zerfall vor allem über eine große äußere - und nicht wie bei den Tabletten über eine große innere - Oberfläche bewerkstelligt wird, kann ebenfalls nach bekannten Formulierungs- und Verfahrensprinzipien vorgegangen werden, die dahingehend zu variieren sind, dass die weiter oben beschriebenen Mikro- oder Nanokapseln einzuarbeiten sind. Dazu empfiehlt es sich, den oder die polymeren Filmbildner und die weiteren Hilfsstoffe, die zum Aufbau der Matrix notwendig sind, in einem geeigneten Lösemittel zu einer streichfähigen Masse zu lösen, dispergieren und ggf. zu homogenisieren. Das Lösemittel oder -gemisch sollte so ausgewählt sein, dass sich der in den Kapseln enthaltene, schwerlösliche Wirkstoff möglichst nicht oder nur sehr schwer darin löst. Zur Masse werden nun die Kapseln zugemischt. Anschließend wird die Masse auf einem geeigneten Träger aufgetragen und vorzugsweise unter Anwendung von Wärme getrocknet. Die Abteilung der einzelnen Dosiseinheiten geschieht anschließend durch Schneiden oder Stanzen. Weiterhin zu beachtende Formulierungs- und Prozessparameter finden sich u. a. in den Dokumenten EP 259 749, DE 40 18 247, DE 44 19 824, DE 196 52 268, DE 196 52 188, DE 198 00 682, DE 198 06 966, DE 198 37 073, DE 196 46 392 und DE 198 56 845.

Wenn die Matrix als lyophilisierter Formling ausgestaltet werden soll, können zu ihrem Aufbau ebenfalls bekannte Hilfsstoffe verwendet und nach bekannten Verfahren vorgegangen werden. Die flüssige oder dickflüssige Masse zur Herstellung des lyophilisierten Formlings enthält ein Lösungsmittel und ein Gelatine enthaltendes Trägermaterial, in das die weiter oben beschriebenen Nano- oder Mikrokapseln einzuarbeiten sind. Der Träger muss löslich im gewählten Lösungsmittel sein und das Lösungsmittel muss sich inert zur pharmazeutisch aktiven Substanz verhalten.

Bevorzugt ist Wasser für die Herstellung der genannten Masse zu verwenden, welches eingefroren und anschließend sublimiert wird. Meist wird deionisiertes Wasser bei der Herstellung bevorzugt werden.

Mit Trägermaterial sind die der Darreichungsform beigemengten und oben genannten Verdicker gemeint, die eine feste Matrix für die Unterstützung der verkapselten Wirkstoffe bereitstellen, nachdem das Lösungsmittel durch Sublimation entfernt wurde. Der oder die verkapselten pharmazeutisch aktiven Substanzen werden in die Matrix des Trägermaterials eingearbeitet. Beispiele für als Trägermaterial geeignete Gelatinen beinhalten einfache Gelatine, partiell hydrolysierte Gelatine, und succinylierte Gelatine. Weiter kann die Trägermatrix durch Hilfsstoffe aus der Gruppe der Kryoprotektoren ergänzt werden, um ein amorphes Gefrieren des Lösungsmittels und einen Schutz der mit eingefrorenen Nano- oder Mikrokapseln zu realisieren. Ist das gewählte Lösungsmittel Wasser, sind Beispiele für diese Hilfsstoffe Mannitol, Sucrose, Glucose o. ä.

Die Herstellung der flüssigen oder dickflüssigen Masse der erfindungsgemäßen lyophilisierten Darreichungsform wird typischerweise in einer größeren Charge vorbereitet und in kleine kontrollierte Dosierungsmengen durch Einfüllen der Masse in eine oder mehrere Vertiefungen einer geformten Schale oder ähnlichem aufgeteilt. Generell wird die Vertiefung der Form und Größe der fertigen Darreichungsform entsprechen. Üblicherweise werden mehrere dieser Vertiefungen in einem Stück eines folienartigen Materials geformt sein. Dieses folienartige Material kann z. B. aus thermoplastischem Material sein, mit unter Wärmeeinfluss geformten Vertiefungen.

Die flüssige oder dickflüssige Masse kann in die Vertiefungen mit den bekannten Methoden eingefüllt werden. Ebenso geschieht das Einfrieren mit einer Methode des Standes der Technik, die geeignet ist, einen sublimierbaren gefrorenen Gegenstand zu produzieren. Der Gefrierapparat wird bei einer Temperatur betrieben, die niedrig genug ist, um die Mischung komplett zu verfestigen.

Die eingefrorene Lösungsmittelmenge der Masse wird anschließend sublimiert. Die Sublimation ist vorzugsweise in einem Gefriertrockner durchzuführen, in dem die jetzt eingefrorene Masse in den Vertiefungen einem reduzierten Druck ausgesetzt wird. Die Sublimation kann durch die kontrollierte Zufuhr von Wärme unterstützt werden.

Dazu kann die Temperatur der Stellflächen, auf denen sich die eingefrorene Mischung befindet, angehoben werden, um den Sublimationsprozess zu beschleunigen. Nach Beendigung der Sublimation wird der Gefriertrockner wieder auf atmosphärisches Druckniveau gebracht und die jetzt festen Formlinge aus dem Gefriertrockner entfernt.

- 5 Das die festen Formlinge enthaltene Material wird dann üblicherweise mit einer geeigneten Folie versiegelt, die entweder durch Klebung oder mit Wärmeversiegelung über den die Formlinge enthaltenden Vertiefungen aufgebracht wird.

Weitere Detailangaben zu möglichen Ausgestaltungen von Lyophilisaten zur oralen Anwendung und zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann bekannt.

- 10 Insbesondere sei auf die Patentschriften US 4,642,903, US 4,754,597, US 4,758,598 und US 5,188,825 verwiesen:

Capsulation NanoScience AG

Patentansprüche

1. Feste Darreichungsform zur oralen Verabreichung, enthaltend eine kohärente Matrix mit einer Zerfallszeit von weniger als 2 Minuten, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix einen in einer physiologischen Flüssigkeit schwerlöslichen Wirkstoff enthält, der in der Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder Nanokapseln vorliegt.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix eine Zerfallszeit von weniger als 30 Sekunden aufweist.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie ihren Wirkstoff innerhalb von 30 Minuten praktisch vollständig freisetzt.
4. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der schwerlösliche Wirkstoff ein Analgetikum, ein Migränemittel, ein Spasmolytikum, ein Antiemetikum, ein Antiallergikum, ein Antidiarrhoikum, ein Antihypertonikum, ein Antihypotonikum, ein Antivertiginosum, ein Psychopharmakon, ein Antidot, ein Entwöhnungsmittel, ein Antiarrhythmikum, ein Sedativum, ein Hypnotikum, ein wehenstillendes Mittel, ein Diagnostikum oder eine Substanz gegen erektile Dysfunktion ist.
5. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikro- oder Nanokapseln eine mittlere Teilchengröße von nicht mehr als etwa 10 µm besitzen.
6. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikro- oder Nanokapseln einen Kern und eine Hülle enthalten, wobei der Kern den schwerlöslichen Wirkstoff enthält, und wobei die Hülle im Wesentlichen aus einem Material mit hoher Permeabilität für den schwerlöslichen Wirkstoff besteht.
7. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle der Mikro- oder Nanokapseln einen Komplex aus mindestens einem Polyelektrolyt und einem Gegenion zum Polyelektrolyt enthält.

8. Darreichungsform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Gegenion ein Polyelektrolyt ist.

9. Darreichungsform nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikro- oder Nanokapseln durch schichtweises elektrostatisches Selbstassemblieren hergestellt sind.

10. Darreichungsform nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle der Mikro- oder Nanokapseln mindestens eine Lipidschicht oder Lipid-Doppelschicht enthält.

11. Darreichungsform nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix durch Komprimieren eines Pulvers oder Granulats hergestellt ist.

12. Darreichungsform nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix durch Gefriertrocknung einer flüssigen oder dickflüssigen Masse hergestellt ist.

13. Darreichungsform nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix durch Trocknung oder Erstarrung einer filmartig ausgestrichenen oder extrudierten Masse hergestellt ist.

14. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass schnellfreisetzende Mikro- oder Nanokapseln enthaltend einen schwerlöslichen Wirkstoff mit matrixbildenden, physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen gemischt und optional granuliert werden, wonach die Mischung oder das Granulat zu Tabletten gepresst wird.

15. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass schnellfreisetzende Mikro- oder Nanokapseln enthaltend einen schwerlöslichen Wirkstoff mit matrixbildenden, physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen und einem flüssigen Träger zu einer Lösung- oder Suspension gemischt werden, wonach die Lösung oder Suspension in Dosiseinheiten abgeteilt und gefriergetrocknet wird.

16. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass schnellfreisetzende Mikro- oder Nanokapseln

enthaltend einen schwerlöslichen Wirkstoff mit matrixbildenden, physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen und einem flüssigen Träger zu einer Lösung oder Suspension gemischt werden, wonach die Lösung oder Suspension filmartig ausgestrichen, getrocknet und in Dosiseinheiten abgeteilt wird.

- 5 17. Verwendung einer Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung akuter Krankheiten oder Symptome.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung befasst sich mit festen, einzeldosierten Darreichungsformen zur beschleunigten Freisetzung von schwerlöslichen Wirkstoffen.

Die Darreichungsformen basieren auf einer kohärenten, in physiologischen

- 5 Flüssigkeiten schnell zerfallenden Matrix. In der Matrix sind ein oder mehrere schwerlösliche Wirkstoffe in Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder Nanokapseln enthalten. Die Darreichungsform eignet sich besonders zur Verabreichung von solchen schwerlöslichen Wirkstoffen, bei denen ein schneller Wirkungseintritt erwünscht ist.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.